

## Method for simulating the interaction of chemical compounds with live organisms

**Publication number:** DE10345836

**Publication date:** 2005-04-21

**Inventor:** WILLMANN STEFAN (DE); SCHMITT WALTER (DE);  
FOIS FRANCO (DE)

**Applicant:** BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH (DE)

**Classification:**







**- international:** **G01N33/15; G06F19/00; G01N33/15; G06F19/00;**  
(IPC1-7): G06F17/50; G06F17/13

**- European:** G06F19/00D; G06F19/00M3S

**Application number:** DE20031045836 20031002

**Priority number(s):** DE20031045836 20031002

### Also published as:

 WO2005033982 (A3)  
 WO2005033982 (A2)  
 EP1671251 (A3)  
 EP1671251 (A2)  
 US2005075274 (A1)  
 EP1671251 (A0)

[less <<](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE10345836

Abstract of corresponding document: **US2005075274**

A method for determining the interaction of one or more chemical active compounds with organisms. The method comprises selecting at least one compound and analyzing its physiko-chemical and/or biochemical characteristics including its pharmacokinetic properties in various anatomical and physiological compartments of the organism in question. The relevant physiological compartments are characterized with respect to the compound's various pharmacokinetic properties that may vary with the mode of administering the compound. A combined system of coupled differential equations is then used to simulate a concentration-time curve of the active compound in selected compartments.

.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 45 836 A1 2005.04.21

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 103 45 836.0

(22) Anmeldetag: 02.10.2003

(43) Offenlegungstag: 21.04.2005

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: G06F 17/50  
G06F 17/13

(71) Anmelder:  
Bayer Technology Services GmbH, 51373  
Leverkusen, DE

(72) Erfinder:  
Willmann, Stefan, Dr., 40589 Düsseldorf, DE;  
Schmitt, Walter, Dr., 41470 Neuss, DE; Fois,  
Franco, Dipl.-Ing., 40789 Monheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Simulation der Wechselwirkung von chemischen Substanzen mit lebenden Organismen**

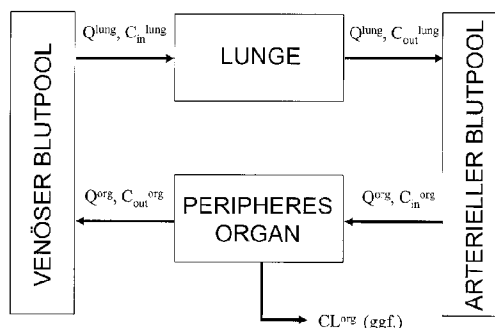
(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Ermittlung der Wechselwirkung einer oder mehrerer chemischer wirksamer Substanzen mit Organismen beschrieben. Das Verfahren umfasst die Schritte:

A) Auswahl mindestens einer Substanz und Analyse ihrer physiologischen und/oder biochemischen Eigenschaften, insbesondere aus der Reihe Lipophilie, Löslichkeit, Proteinbindung, Molekülgröße (ausgedrückt als Molekulargewicht oder -volumen), pKa-Wert im Falle von Säuren oder Basen, metabolische Degradierungsrate und kinetische Konstanten von aktiven Transportern,

B) Auswahl anatomischer und physiologischer Kompartimente des jeweiligen Organismus, ausgewählt wenigstens aus: a) im Falle von Säugetieren: Lunge, periphere Organe, Blutwege, bevorzugt arterielle und/oder venöse Blutwege, oder Blutflüssigkeit; b) im Falle von Pflanzen Xylem- und Phloemstrom und Wurzel und/oder Blatt und/oder Stängel, C) Beschreibung der Kompartimente in einem Rechenprogramm im Hinblick auf die Transportprozesse der Substanz von und zu den Kompartimenten, Abbauprozesse und Wirkprozesse durch Massentransportgleichungen und kinetische Reaktionsgleichungen zur Beschreibung des jeweiligen Prozesses,

D) Beschreibung der Transportprozesse und gegebenenfalls der Abbauprozesse der wirksamen Substanz im Organismus, insbesondere bei intravenöser, peroraler oder subkutaner Verabreichung, in dem Rechenprogramm durch Massentransportgleichungen und kinetische Reaktionsgleichungen,

E) Verknüpfung der nach Schritt C) und D) ...



### Beschreibung

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Computerverfahren zur Berechnung des pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Verhaltens chemischer Substanzen in lebenden Organismen, z.B. in Säugetieren, Insekten oder Pflanzen. Die Raten und Ausmaße von Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung chemischer Substanzen in lebenden Organismen sind von großer Bedeutung z.B. im Bezug auf die in vivo Aktivität von pharmazeutischen Wirkstoffen und Pflanzenschutzmitteln oder für die toxikologische Risikoabschätzung. Computerverfahren wie das physiologischbasierte pharmakokinetische (PB-PK) und pharmakodynamische (PD) Modelling sind geeignet, Wechselwirkungsprozesse von chemischen Substanzen mit lebenden Organismen zu beschreiben. Die Erfindung ermöglicht eine besonders einfache Generierung solcher Modelle auf der Basis einer Multi-Ebenen Architektur, in der einzeln eingekapselte Module, die z.B. den Organismus, die Substanz, die Applikationsform oder die Wirkform beschreiben, dynamisch miteinander verbunden werden. Durch Verbindung dieser Module zu einem Gesamtmodell wird ein System von gekoppelten Differentialgleichungen (Massenerhaltungsgleichungen) erzeugt, welches von einem Solver numerisch gelöst wird. Der besondere Vorteil der Erfindung liegt in der hohen Flexibilität des modularen Computerverfahrens, durch welches sich eine Vielzahl komplexer physiologischer und biochemischer Szenarien auf besonders einfache Weise generieren lässt. Die zur Erzeugung dieses Gleichungssystems erforderlichen chemischen, biologischen, physiologischen und anatomischen Input-Parameter können entweder in einer oder mehreren angebundenen Datenbanken enthalten sein oder über eine graphische Benutzeroberfläche eingegeben werden.

### Stand der Technik

**[0002]** Zahlreiche PB-PK- und PD-Modelle für verschiedene Organismen wie Säugetiere [R. Kawai, M. Le-maire, J. L. Steimer, A. Bruelisauer, W. Niederberger, M. Rowland: Physiologically based pharmacokinetic study on a Cyclosporin derivate, SDZ IMM 125. J. Pharmacokin. Biopharm. 22, 327-365 (1994); P. Poulin, F.P. Theil: Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution. J. Pharm. Sci. 291, 129-156, (2002); P. Poulin, F.P. Theil: Prediction of Pharmacokinetics prior to in vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition, J. Pharm. Sci. 91, 1358-1370 (2002)], Insekten [R. Greenwood, M. G. Ford, E. A. Peace, D. W. Salt: The Kinetics of Insecticide Action. Part IV: The in vivo Distribution of Pyrethroid Insecticides during Insect Poisoning. Pestic. Sci. 30, 97-121 (1990)] oder Pflanzen [N. M. Satchivi, E. W. Stoller, L. M. Wax, D. P. Briskin: A nonlinear dynamic simulation model for xenobiotic transport and whole plant allocation following foliar application. Pestic. Biochem. Physiol. 68, 67-84 (2000); N. M. Satchivi, E. W. Stoller, L. M. Wax, D. P. Briskin: A nonlinear dynamic simulation model for xenobiotic transport and whole plant allocation following foliar application. Pestic. Biochem. Physiol. 68, 67-84 (2000)] sind in der Literatur beschrieben worden. Solche Modelle werden erfolgreich eingesetzt, um das Verhalten chemischer Substanzen auf der Basis von physiologischen und anatomischen Informationen sowie substanzspezifischen physiko-chemischen und biochemischen Parametern zu beschreiben. Die gängige Vorgehensweise dabei ist, den zu beschreibenden Organismus in mehrere physiologische Kompartimente zu unterteilen. Häufig entsprechen diesen Kompartimenten einzelne Organe wie Leber, Muskel, oder Lunge. Diese Kompartimente sind durch physiologische Parameter wie z.B. Blutflussraten sowie Wasser-, Fett- und Proteinanteil charakterisiert [R. Greenwood, M. G. Ford, E. A. Peace, D. W. Salt: The Kinetics of Insecticide Action. Part IV: The in vivo Distribution of Pyrethroid Insecticides during Insect Poisoning. Pestic. Sci. 30, 97-121 (1990)]. Um ein physiologie-basiertes Modell zu erhalten werden diese Kompartimente entsprechend den anatomischen Vorgaben des Organismus rechnerisch durch Massenerhaltungsgleichungen miteinander verbunden, wie dies im oben zitierten Stand der Technik detailliert erläutert wird.

### Aufgabenstellung

**[0003]** Nach dem Stand der Technik ist diese mathematische Kopplung starr, d. h. die Differentialgleichungen sind hart miteinander verdrahtet. Dadurch ist ein einmal erzeugtes Modell hinsichtlich der Zahl seiner Kompartimente und deren physiologischer Verschaltung fixiert. Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein flexibles Verfahren zu entwickeln, welches eine variable Anzahl von Kompartimenten und Modulen (z.B. den Organismus, die Substanz oder die Applikationsform betreffend) nach individuellen Vorgaben dynamisch miteinander verschaltet, das entsprechende physiologisch-basierte Modell automatisch generiert und anschließend numerisch löst.

**[0004]** Gelöst wird diese technische Aufgabe durch ein neuartiges modulares Programmierverfahren. Das Verfahren basiert auf einer Bibliothek aus voneinander unabhängigen Modulen, die jeweils für sich abgeschlossen sind und verschiedene Funktionalitäten aufweisen (z.B. die Definition von Substanzeigenschaften oder Applikationsform oder die Beschreibung der Physiologie des zu untersuchenden Organismus, etc.). Erst

während der Laufzeit des Programms werden diese Module dynamisch zu einem vollständigen Modell zusammengestellt. Das hier beschriebene Verfahren erlaubt damit erstmalig eine flexible Behandlung unterschiedlicher komplexer Szenarien ohne die Notwendigkeit, Änderungen auf der Ebene der Differentialgleichungen vorzunehmen.

**[0005]** Modulare Programmier-Konzepte sind vom Prinzip her aus anderen Anwendungsgebieten bekannt (siehe z.B. US 5,930,154 oder WO 00/65523), sie wurden aber bislang nicht für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Fragestellungen herangezogen.

**[0006]** Gegenstand der Erfindung, durch die die genannte Aufgabe gelöst wird, ist ein Verfahren zur Ermittlung der Wechselwirkung einer oder mehrerer chemischer wirksamen Substanzen mit Organismen mit den Schritten:

- A) Auswahl mindestens einer Substanz und Analyse ihrer physiologischen und/oder biochemischen Eigenschaften, insbesondere aus der Reihe Lipophilie, Löslichkeit, Proteinbindung, Molekülgröße (ausgedrückt als Molekulargewicht oder -volumen), pKa-Wert im Falle von Säuren oder Basen, metabolische Degradierungsrate und kinetische Konstanten von aktiven Transportern,
- B) Auswahl anatomischer und physiologischer Kompartimente des jeweiligen Organismus ausgewählt wenigstens aus: a) im Falle von Säugetieren: Lunge periphere Organe, Blutwege, bevorzugt arterielle und/oder venöse Blutwege, oder Blutflüssigkeit; b) im Falle von Pflanzen Xylem- und Phloemstrom und Wurzel und/oder Blatt und/oder Stängel
- C) Beschreibung der Kompartimente in einem Rechenprogramm im Hinblick auf die Transportprozesse der Substanz von und zu den Kompartimenten, Abbauprozesse und Wirkprozesse durch Massentransportgleichungen und kinetische Reaktionsgleichungen zur Beschreibung des jeweiligen Prozesses
- D) Beschreibung der Transportprozesse und gegebenenfalls der Abbauprozesse der wirksamen Substanz im Organismus, insbesondere bei intravenöser, peroraler oder subkutaner Verabreichung, in dem Rechenprogramm durch Massentransportgleichungen und kinetische Reaktionsgleichungen,
- E) Verknüpfung der nach Schritt C) und D) ausgewählten Gleichungssysteme und insbesondere numerische Berechnung des entstehenden Systems gekoppelter Differentialgleichungen,
- F) Bestimmung des Konzentrations-/Zeitverlaufs der Wirksubstanz in ausgewählten Kompartimenten.

**[0007]** Bevorzugt steht der Organismus bzw. die Organismen Säuretiere, aus der Reihe Mensch, Affe, Hund, Schwein, Ratte oder Maus, oder Insekten, insbesondere Raupen, oder Pflanzen dar.

**[0008]** Der Wirkstoff wird gemäß einer bevorzugten Ausführung intravenös, oral, topikal, subkutan, intraperitoneal, inhalativ über die Nase oder Lunge, oder intracerebrovaskulär (im Fall von Säugetieren), bzw. infra-haemolymphatisch, topikal, oder oral durch Fraß oder Schlundsonde (im Fall von Insekten) appliziert, oder die Applikation erfolgt als Spritzbrühe mit Aufnahme über Blätter oder Wurzeln (im Fall von Pflanzen).

**[0009]** Bevorzugt ist ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet, dass die physiologischen Parameter, die die Organismen beschreiben, zeitabhängige Parameter sind.

**[0010]** In einer bevorzugten Ausführung des Verfahrens werden die Parameter teilweise einer Datenbank entnommen werden, die an das Rechner-System angebunden ist.

**[0011]** Die physiologischen und anatomischen Parameter können in einer bevorzugten Ausführung mittels Zufallszahlen im Rahmen einer vorgegebenen statistischen Streuung variiert werden (Populationskinetik).

**[0012]** Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, bei denen für das Rechenprogramm eine hierarchische Modell-Architektur bestehend aus Modulen, die unterschiedliche Funktionalitäten aufweisen, und mindestens zwei Module, die entweder chemische oder biologische Eigenschaften der Substanz beinhalten, oder physiologische oder anatomische Informationen über den Organismus beinhalten, oder Informationen über die Darreichungsform oder die Wirkart beinhalten, verwendet werden.

**[0013]** Eine besonders bevorzugte Variante des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Modelle von Organismen zu einem Gesamtmodell, insbesondere zur Simulation von Drug-Drug-Wechselwirkungen, Mutter-Foetus-Modell, kombiniertes Insekt-Pflanzen-Modell, zusammengefasst werden.

**[0014]** Kern dieser Erfindung ist die Realisierung eines modularen Simulationskonzepts mit dynamischer Generierung eines Differentialgleichungs- (DGL) Systems und dessen Anwendung auf pharmakokinetische und pharmakodynamische Fragestellungen. Das Simulationskernel besteht dazu aus einer Bibliothek einzelner

Module, die die folgenden Funktionalitäten beinhalten:

- Definition der physiko-chemischen Substanzeigenschaften (z.B. Lipophilie, Affinität zu Plasmaproteinen, Molekülgewicht)
- Anatomische und physiologische Beschreibung des Organismus (Säugetier, Insekt, Pflanze)
- Beschreibung der einzelnen Kompartimente (Organe), die den Organismus bilden
- Beschreibung der Applikationsform der chemischen Substanz (z.B. intravenös, oral, subkutan, topikal oder inhalativ für Säugetiere, oral oder topikal für Insekten, Applikation als Spritzbrühe und Aufnahme über Blätter oder Wurzel für Pflanzen)
- Zeitschleifen-Definition zur numerischen Integration
- Numerische Integration des Differentialgleichungssystems (z.B. nach dem Euler-Verfahren oder Runge-Kutta Verfahren)
- Speichern der Simulationsergebnisse (z.B. in einer Datei, Datenbank, o. ä.)

**[0015]** Diese individuellen Module werden dynamisch während der Laufzeit des Programms durch ein Computersystem, z.B. einen handelsüblichen PC, auf eine vordefinierte Weise hierarchisch miteinander verbunden. Anschließend wird automatisch ein System von gekoppelten DGLs (Massenerhaltungsgleichungen) erzeugt, welches durch numerische Integration gelöst wird. Als Ergebnis liefert das Modell Konzentrations/Zeit-Kurven der betrachteten chemischen Substanz in den diversen Kompartimenten des betrachteten Organismus, welche dann weiter z.B. zur Berechnung einer pharmakologischen Wirkung herangezogen werden können.

**[0016]** Das minimale Modell, welches der Erfindung zu Grunde liegt, besteht mindestens aus einem Substanz-Modul, einem Applikations-Modul, einem Organismus-Modul, dem DGL-Generator und dem numerischen Solver für das DGL-System, sowie optionalen weiteren Modulen, z.B. einem pharmakodynamischen Wirkmodul.

**[0017]** Das Substanz-Modul beinhaltet physiko-chemische und/oder biochemische Informationen über die Substanz, deren Verhalten simuliert werden soll. Dies können z.B. Werte für die Lipophilie, Löslichkeit, z.B. Wasser oder intestinale Fluid, Proteinbindung, z.B. von Plasmaproteinen, Molekülgröße (ausgedrückt als Molekülgewicht oder -volumen), pKa-Wert im Falle von Säuren oder Basen, metabolische Degradationsraten, kinetische Konstanten von aktiven Transportern, etc. sein. Diese Parameter sind generell durch in vitro Experimente bestimmbar oder – in einzelnen Fällen, z.B. im Fall der Lipophilie – durch bekannte Vorhersagemodelle, die z.B. QSAR, HQSAR oder neuronalen Netze verwenden, direkt aus der Struktur berechenbar.

**[0018]** Das Organismus-Modul beinhaltet physiologische und anatomische Informationen, die den Organismus charakterisieren, mit dem die Substanz wechselwirken soll. Organismus-spezifische Informationen sind unter anderem Volumina und Volumenblutflussraten sowie Wasser-, Fett- und Proteingehalt der einzelnen Kompartimente (im Fall von Säugetieren und Insekten), oder Xylem- und Phloemtransportraten und die Volumina von Symplast, Apoplast und Vakuolen im Fall von Pflanzen. Diese physiologischen Parameter können zeitlich konstant sein oder auch zeitabhängig sein, um z.B. Wachstumsprozesse und andere physiologische Veränderungen mit der Zeit mit berücksichtigen zu können. Diese physiologischen und anatomischen Parameter sind für eine Vielzahl relevanter Organismen in der Literatur veröffentlicht.

**[0019]** Das Applikations-Modul beinhaltet Informationen über den Ort und das zeitliche Profil der Verabreichung der Substanz. Übliche Formen für die Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen bei Säugetieren sind die intravenöse Applikation als Bolus oder Infusion, orale Applikation als Lösung, Kapsel oder Tablette, subkutane Administration, intraperitoneale Administration, topikale Administration mit Aufnahme über die Haut oder Schleimhäute, sowie nasale oder inhalative Administration. Insekten nehmen chemische Substanzen vorwiegend oral oder über die Kutikula nach topikalem Kontakt auf. Die Substanzaufnahme in Pflanzen verläuft entweder über die Wurzeln oder über die Blätter.

**[0020]** Der DGL-Generator erzeugt automatisch das Differentialgleichungssystem basierend auf der Massenbilanz innerhalb des Organismus. Der Solver übernimmt die numerische Integration des DGL-Systems und liefert als Resultat Konzentrations-Zeit-Profile der chemischen Substanz in den Kompartimenten des Organismus. Diese Daten können weiter genutzt werden um z.B. eine pharmakologische Wirkung an einem Zielenzym (Target) zu beschreiben.

**[0021]** Zur dynamischen Verknüpfung der Module ist ein hierarchische Management der Variablen, die in den Modulen enthalten sind, erforderlich, da verschiedene Variablen aus unterschiedlichen Modulen voneinander abhängen können. So werden z.B. die substanz-spezifischen physiko-chemischen Parameter (aus dem Sub-

stanz-Modul) zusammen mit physiologischen Informationen (aus dem Organismus-Modul) verwendet, um Gleichgewichts-Verteilungskoeffizienten zwischen Plasma und den peripheren Kompartimenten im Säugetierkörper zu berechnen. In ähnlicher Weise existieren Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Kompartimenten innerhalb eines Organismus. Der Blutfluss in der Lunge ist beispielsweise gegeben durch die Summe der Blutflussraten aller übrigen Organe, da die Blutzirkulation im Säugetierkörper in sich geschlossen ist. Solche Abhängigkeiten erfordern eine generelle hierarchische Datenstruktur, damit sie automatisch erkannt und berücksichtigt werden können. Eine solche hierarchische Datenstruktur ist Teil der vorliegenden Erfindung. Die Module werden hierzu von einer Datenbank von Objekten verwaltet. Die Objektdatenbank kann dynamisch beliebig erweitert werden, was ein Höchstmaß an Funktionalität garantiert. Auch mehrere Module mit gleicher oder ähnlicher Funktionalität sind zulässig. Die Datenstrukturen für die mathematische Beschreibung des Gesamtmodells sind in den einzelnen Modulen eingekapselt. Eine Besonderheit dieses Konzeptes ist die modulübergreifende hierarchische Verknüpfung der Daten, die wiederum, ähnlich den Objektmodulen, von einer eigenen Datenbank verwaltet werden. Dadurch ist ein, modellbedingter, Zugriff auf Daten anderer Module möglich. Die Module des Simulationskernels müssen von einem Hauptprogramm generiert und in die gewünschte Reihenfolge verknüpft werden.

**[0022]** Zur Verwaltung der diversen Input-Parameter wurde zum einen eine Datenbankbindung der Compound- und Organismus-Parameter realisiert. Darüber hinaus (oder auch als einzige Alternative) stellt ein graphisches User-Interface (GUI) sicher, dass alle relevanten Modell-Parameter (a) für den User sichtbar und (b) durch ihn editierbar sind. Das Verändern einzelner Daten in einem Modul führt zur Prüfung der Abhängigkeiten in den restlichen, entsprechend der Datenhierarchie, über vordefinierte Meldungen. Diese Prüfung der Daten-Abhängigkeiten ist wesentlicher Bestandteil des Modell-Generators, da sie zu jedem Zeitpunkt die Korrektheit des Modells sicherstellt. Über das GUI werden auch die Ergebniskurven sowie optional aus diesen Kurven abgeleitete typische pharmakokinetische Parameter (z.B. Fläche unter der Kurve, maximale Konzentration, Zeitpunkt der maximalen Konzentration, Halbwertszeit, etc.) oder pharmakodynamische Parameter (z.B. Wirkstärke und -dauer) angezeigt.

**[0023]** Der besondere Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt in der Flexibilität, mit der auf einfache Weise unterschiedliche und komplexe Modelle erzeugt werden können. Die folgenden Beispiele sollen dies anhand von Figuren illustrieren. Sie zeigen relevante Szenarien unterschiedlicher Komplexität. Die Beispiele sollen nicht als Limitierung der Anwendbarkeit der vorliegenden Erfindung verstanden werden.

#### Ausführungsbeispiel

**[0024]** In den Figuren zeigen:

**[0025]** Fig. 1 Die schematische Darstellung eines vier-Kompartiment Säugetiermodells

**[0026]** Fig. 2 Die schematische Darstellung eines physiologischen Ganzkörper-Säugetiermodells

**[0027]** Fig. 3 Die schematische Darstellung eines Organs im Ganzkörpermodell

**[0028]** Fig. 4 Die schematische Darstellung eines physiologischen Modells für Raupen

**[0029]** Fig. 5 Die schematische Darstellung eines physiologischen Pflanzenmodells

**[0030]** Fig. 6 Die schematische Darstellung des einfachsten Modell-Szenarios: Das Modell besteht aus den Modulen "Substanz", "Verabreichung", "Organismus", "DGL-Generator", und "Integrator". Optional kann ein "Aktions-Modul" betrachtet werden.

**[0031]** Fig. 7 Die schematische Darstellung der Anbindung des Simulationsmodells an Datenbanken und die graphische Benutzeroberfläche.

**[0032]** Fig. 8 Die schematische Darstellung eines Modells für multiple Administration

**[0033]** Fig. 9 Die schematische Darstellung eines Modells für eine Substanz, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt

**[0034]** Fig. 10 Die schematische Darstellung eines Modells zur Beschreibung der Wechselwirkung zweier Substanzen

**[0035]** Fig. 11 Die schematische Darstellung eines Modells zweier miteinander in Wechselwirkung stehender Organismen. Beispiele für ein solches Szenario sind des Mutter-Foetus-Modell sowie das kombinierte Insekten-Pflanze-Modell.

**[0036]** Fig. 12 den Konzentrations/Zeitverlauf einer Substanz in verschiedenen Organen einer Ratte

**[0037]** Fig. 13 den Konzentrations/Zeitverlauf einer Substanz im Plasma verschiedener Säuger

**[0038]** Fig. 14 den Konzentrations/Zeitverlauf einer Substanz in verschiedenen Organen eines Menschen

**[0039]** Fig. 15 den Konzentrations/Zeitverlauf einer Substanz nach peroraler Administration im Plasma eines Menschen

#### Beispiele

**[0040]** In diesem Abschnitt werden bevorzugte Ausführungsformen für die zu beschreibenden Organismen (Säugetier, Insekt und Pflanze) beschrieben, anschließend wird deren Einbau in das dynamische Simulationsmodell an Beispielen gezeigt.

#### Beispiele für verschiedene Organismus-Module

**[0041]** Fig. 1 zeigt ein stark vereinfachtes vier-Kompartiment-Modell für einen Säugetierkörper. Der Säugetierkörper besteht hier lediglich aus venösen und arteriellen Blutpool, der Lunge und einem weiteren peripheren Kompartiment, über das die Substanz metabolisch eliminiert wird. Das periphere Kompartiment wird über den arteriellen Blutstrom (Blutflussrate  $Q_{org}$ ) mit der Substanz (Blutkonzentration  $C_{org}^{in}$ ) versorgt. Nach Wechselwirkung in dem Kompartiment strömt das venöse Blut (Konzentration der Substanz  $C_{org}^{out}$ ) in die Lunge, über die der Blutkreislauf geschlossen ist ( $Q_{Lunge} = Q_{org}$ ).

**[0042]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Organismus-Modul das in Fig. 2 gezeigte Säugetiermodell verwendet. Der Säugetierkörper besteht hier ebenfalls aus dem arteriellen und dem venösen Blutpool, einem Lungen-Kompartiment und den folgenden peripheren Organen: Leber, Niere, Muskel, Knochen, Haut, Fett, Gehirn, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Bauchspeicheldrüse, Milz, Gallenblase und Hoden. Diese Ausführungsform wird im folgenden als "Ganzkörper-Modell" bezeichnet. Jedes Organ in diesem Ganzkörper-Modell ist wiederum unterteilt in mehrere Subkompartimente, die jeweils den vaskulären Raum (bestehend aus Plasma und den roten Blutkörperchen), interstitiellen und intrazellulären Raum repräsentieren (Fig. 3). Plasma und interstitieller Raum werden als equilibriert behandelt. Der Substanztransport zwischen dem interstitiellen Raum und dem intrazellulären Raum wird beschrieben als passiver Diffusionsprozess, der einer Kinetik erster Ordnung folgt, oder als aktiver Transportprozess, der mittels einer sättigbaren Michaelis-Menten Kinetik modelliert wird. Analog existieren in jedem intrazellulären Subkompartiment ein oder mehrere Michaelis-Menten-Terme, die dem metabolischen Abbau der Substanz Rechnung tragen.

**[0043]** Das resultierende System von gekoppelten Differentialgleichungen hat die folgende Form: Für jedes periphere Organ (oberer Index "org") existieren drei Differentialgleichungen für die Subkompartimente "Plasma" (pl), "Rote Blutkörperchen" bzw. "Blutzellen" (bc) und "Zellinneres" (cell). Das Ganzkörpermodell beinhaltet die folgenden peripheren Organe: Lunge, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Pankreas, Milz, Leber, Niere, Gehirn, Herz, Muskel, Knochen, Haut, Fett und Hoden. Für das Plasma und den interstitiellen Raum (int) ergibt sich pro Organ:

**MASSENBILANZGLEICHUNG**

$$\begin{aligned}
& [f_{\text{vas}}^{\text{org}}(1 - \text{HCT}) + f_{\text{int}}^{\text{org}}] V^{\text{org}} \frac{dC_{\text{pl}}^{\text{org}}}{dt} = Q_{\text{pl}}^{\text{org}} (C_{\text{pl}}^{\text{art}} - C_{\text{pl}}^{\text{org}}) \\
& - \frac{PA_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left( C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{bc}}} \right) \\
& - \frac{PA^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left( C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{cell}}^{\text{org}}}{K^{\text{org}}} \right) \\
& - \frac{V_{\text{max,in}}^{\text{org}} C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}}{K_{\text{m,in}}^{\text{org}} + C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}} \\
& + \frac{V_{\text{max,ex}}^{\text{org}} C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,ex}}^{\text{org}} + C_{\text{cell}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})}
\end{aligned}$$

**BEDEUTUNG**

Inter-kompartimenteller

Flusssterm

Diffusiver

Massentransport zu den  
roten Blutkörperchen

Diffusiver

Massentransport in das  
ZellinnereAktiver Transportterm in  
das Zellinnere hinein  
(Influx)Aktiver Transportterm aus  
dem Zellinneren heraus  
(Efflux)**[0044]** Für die roten Blutkörperchen folgt:**MASSENBILANZGLEICHUNG**

$$\begin{aligned}
& f_{\text{vas}}^{\text{org}} \text{HCT} V^{\text{org}} \frac{dC_{\text{bc}}^{\text{org}}}{dt} = Q_{\text{bc}}^{\text{org}} (C_{\text{bc}}^{\text{art}} - C_{\text{bc}}^{\text{org}}) \\
& + \frac{PA_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left( C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{bc}}^{\text{org}}}{K_{\text{bc}}} \right)
\end{aligned}$$

**BEDEUTUNG**

Inter-kompartimenteller

Flusssterm

Diffusiver

Massentransport zu den  
roten Blutkörperchen**[0045]** Das Zellinnere wird beschrieben mittels:



**MASSENBILANZGLEICHUNG**

$$\begin{aligned}
f_{\text{cel}}^{\text{org}} V^{\text{org}} \frac{dC_{\text{cel}}^{\text{org}}}{dt} = & \frac{PA^{\text{org}}}{K_{\text{pl}}} \left( C_{\text{pl}}^{\text{org}} - \frac{C_{\text{cel}}^{\text{org}}}{K^{\text{org}}} \right) \\
& + \frac{V_{\text{max,in}}^{\text{org}} C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}}{K_{\text{m,in}}^{\text{org}} + C_{\text{pl}}^{\text{org}} / K_{\text{pl}}} \\
& - \frac{V_{\text{max,ex}}^{\text{org}} C_{\text{cel}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,ex}}^{\text{org}} + C_{\text{cel}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})} \\
& - \frac{V_{\text{max,M1}}^{\text{org}} C_{\text{cel}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,M1}}^{\text{org}} + C_{\text{cel}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})} \\
& - \frac{V_{\text{max,M2}}^{\text{org}} C_{\text{cel}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})}{K_{\text{m,M2}}^{\text{org}} + C_{\text{cel}}^{\text{org}} / (K^{\text{org}} K_{\text{pl}})} \\
& - CL^{\text{org}} C_{\text{cel}}^{\text{org}}
\end{aligned}$$

**BEDEUTUNG**

Diffusiver Massen-  
transport in das  
Zellinnere

Aktiver Transportterm  
in das Zellinnere  
hinein (Influx))

Aktiver Transportterm  
aus dem Zellinneren  
heraus (Efflux)

Metabolischer Abbau  
(Enzym 1)

Metabolischer Abbau  
(Enzym 2)

Abbau erster Ordnung  
(z.B. in der Leber oder  
Niere)

**[0046]** Die Lunge (org = lng) wird analog beschrieben, allerdings ist hier der Zustrom nicht über den arteriellen Blutpool (art) sondern über den venösen (ven):

**MASSENBILANZGLEICHUNG**

$$\begin{aligned}
[f_{\text{vas}}^{\text{lng}} (1 - \text{HCT}) + f_{\text{int}}^{\text{lng}}] V^{\text{lng}} \frac{dC_{\text{pl}}^{\text{lng}}}{dt} = & Q_{\text{pl}}^{\text{lng}} (C_{\text{pl}}^{\text{ven}} - C_{\text{pl}}^{\text{lng}}) \\
& \pm \dots \\
f_{\text{vas}}^{\text{lng}} \text{HCT} V^{\text{lng}} \frac{dC_{\text{bc}}^{\text{lng}}}{dt} = & Q_{\text{bc}}^{\text{lng}} (C_{\text{bc}}^{\text{ven}} - C_{\text{bc}}^{\text{lng}}) \\
& \pm \dots
\end{aligned}$$

**BEDEUTUNG**

Blutfluss ist umgekehrt im  
Vergleich zu den übrigen  
Organen !

analog den anderen  
Organen

Blutfluss ist umgekehrt im  
Vergleich zu den übrigen  
Organen !

analog den anderen  
Organen

**[0047]** Die aus den Organen herausströmenden Konzentrationen vereinigen sich im venösen Blutpool. Die resultierende Plasmakonzentration folgt aus dem blutfluss-gewichteten Mittelwert der einzelnen Organkonzentrationen:

**MASSENBILANZGLEICHUNG****BEDEUTUNG**

$$\begin{aligned}
 X V^{\text{ven}} \frac{dC_{\text{pl/bc}}^{\text{ven}}}{dt} &= Q_{\text{pl/bc}}^{\text{ing}} \left( \sum_{\text{org}} Q_{\text{pl/bc}}^{\text{org}} C_{\text{pl/bc}}^{\text{org}} / \sum_{\text{org}} Q_{\text{pl/bc}}^{\text{org}} - C_{\text{pl/bc}}^{\text{ven}} \right) \\
 &\mp \frac{PA_{\text{bc}}^{\text{ven}}}{K_{\text{pl}}} \left( C_{\text{pl}}^{\text{ven}} - \frac{C_{\text{bc}}^{\text{ven}}}{K_{\text{bc}}} \right) \\
 &- CL_{\text{ven}} C_{\text{pl}}^{\text{ven}} \\
 &+ \frac{dIV_{\text{pl}}}{dt}
 \end{aligned}$$

Diffusiver  
Massentransport  
zwischen Plasma (-) und  
den roten  
Blutkörperchen (+)  
Plasma Clearance (ggf.)  
Input-Funktion für  
Applikation in den  
venösen Blutpool

$$X = \begin{cases} 1 - HCT & \text{for plasma} \\ HCT & \text{for red blood cells} \end{cases}$$

[0048] Der arterielle Blutpool wird schließlich beschrieben durch:

**MASSENBILANZGLEICHUNG****BEDEUTUNG**

$$\begin{aligned}
 X V^{\text{art}} \frac{dC_{\text{pl/bc}}^{\text{art}}}{dt} &= Q_{\text{pl/bc}}^{\text{ing}} (C_{\text{pl/bc}}^{\text{ing}} - C_{\text{pl/bc}}^{\text{art}}) \\
 &\mp \frac{PA_{\text{bc}}^{\text{art}}}{K_{\text{pl}}} \left( C_{\text{pl}}^{\text{art}} - \frac{C_{\text{bc}}^{\text{art}}}{K_{\text{bc}}} \right)
 \end{aligned}$$

Diffusiver Massentransport zwischen Plasma (-) und den roten Blutkörperchen (+)

$$X = \begin{cases} 1 - HCT & \text{for plasma} \\ HCT & \text{for red blood cells} \end{cases}$$

[0049] In diesem Gleichungssystem bedeuten:

$f_x^{\text{org}}$ : Volumenanteil des vaskulären (x = vas), interstitiellen (x = int) oder intrazellulären Raums (x = cell) des Organs

$V^{\text{org}}$ : Volumen des Organs

HCT: Haematokrit (= Volumenanteil der roten Blutkörperchen im Vollblut)

$Q_x^{\text{org}}$ : Blutflussrate des Plasmas (x = pl) bzw. der Blutzellen (x = bc) im Organ

$PA_{\text{bc}}^{\text{org}}$ : Permeabilitäts-Oberflächenprodukt der roten Blutkörperchen

$PA^{\text{org}}$ : Permeabilitäts-Oberflächenprodukt des Organs

$K_{\text{pl}}$ : Gleichgewichts-Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen Plasma und Wasser

$K_{\text{bc}}$ : Gleichgewichts-Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen roten Blutkörperchen und Plasma

$K^{\text{org}}$ : Gleichgewichts-Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen dem Organ und Plasma

$V_{\text{max}}, K_m$ : Michaelis-Menten-Konstanten für aktiven Transport bzw. Metabolismus

[0050] Alternativ zu oder in Kombination mit der hier beschriebenen intravenösen Applikation kann auch eine Aufnahme über die Magen-Darm-Schleimhaut nach peroraler Verabreichung simuliert werden. Die Lösungen dieses Gleichungssystems ergeben die Konzentrations-Zeit-Beziehungen für alle im Modell enthaltenen Kompartimente.

**[0051]** Zur Beschreibung einer pharmakologischen Wirkung kann weiterhin die Konzentrations-Zeit-Beziehung in dem Kompartiment, welches das biologische Target des Wirkstoffs enthält, mit einem pharmakodynamischen Effekt verknüpft werden. Typische Effektfunktionen sind z.B.:

- Hyperbolische oder sigmoide E<sub>max</sub>-Modelle:

$$\text{Effekt} = E_0 + \frac{E_{\max} C_x^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C_x^\gamma}$$

Effekt = pharmakologischer Wirkparameter (zeitabhängig)

E<sub>0</sub> = Basiswert des pharmakologischen Wirkparameters

E<sub>max</sub> = Maximalwert der pharmakologischen Wirkung

EC<sub>50</sub> = Konzentration, bei der 50 % des maximalen Effekts erreicht sind

C<sub>x</sub> = Konzentration am Wirkort (zeitabhängig)

γ = Formparameter

- Potenzfunktionen: Effekt = E<sub>0</sub> + β C<sub>x</sub><sup>γ</sup> bzw. Log-Linear Modelle:

$$\text{Effekt} = E_0 + \beta \ln(C_x)$$

Effekt = pharmakologischer Wirkparameter (zeitabhängig)

E<sub>0</sub> = Basiswert des pharmakologischen Wirkparameters

β = Parameter für die Steigung des Effekts als Funktion der Konzentration

C<sub>x</sub> = Konzentration am Wirkort (zeitabhängig)

γ = Formparameter

- Wirkstoffinteraktionsmodelle wie z.B. partieller oder vollständiger Antagonismus, etc.
- Kombinationen der vorgenannten Modelle, mit denen z.B. multiple Wirkzentren, oder Rezeptor-Transducer-Wechselwirkungen beschrieben werden können.

**[0052]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung repräsentiert das Organismus-Modul den Körperbau eines Insekts, insbesondere den einer Raupe (**Fig. 4**). Der Raupenkörper besteht aus den folgenden Kompartimenten: Hämolymphe als zentrales Kompartiment, Kutikula, Muskel, Fettkörper, Nervensystem, und Darmwand als periphere Kompartimente, sowie den Kompartimenten Kutikula-Oberfläche und Darminhalt, über die ein Substanztausch mit der Umgebung stattfinden kann. Der interkompartimentelle Massentransport kann wiederum passiv via Diffusion oder mit Hilfe von Transportern als aktiver Prozess erfolgen. Das resultierende Differentialgleichungssystem ist beschrieben worden im Anhang zu der noch nicht veröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 10256315.2.

**[0053]** Das Pflanzenmodell aus **Fig. 5** stellt eine weitere bevorzugte Ausführungsform dar. Gemäß der typischen Pflanzenphysiologie beschreibt das Modell die Wurzeln, Stängel, und Blätter einer Pflanze. Jedes dieser Kompartimente besteht seinerseits aus drei Subkompartimenten, welche die Vakuole, den Symplasten und den Apoplasten repräsentieren. Diese Subkompartimente sind untereinander durch Membranen voneinander separiert. Diese Membranen können – wie in den vorab beschriebenen Organismen – auch hier durch passive Diffusion oder mittels aktivem Transport permeiert werden. Weiterhin sind die Subkompartimente durch unterschiedliche pH-Werte gekennzeichnet, welche insbesondere auf das Verteilungsverhalten von Säuren und Basen einen starken Einfluss ausüben. Zwischen den Kompartimenten verfügt die Pflanze über zwei Transportpfade: Der Xylemstrom im Apoplasten fließt von den Wurzeln in Richtung Blätter, während der Phloemstrom umgekehrt Stoffe im Symplasten von den Blättern zu den Wurzeln transportiert.

#### Beispiele für Modellstrukturen

- Die einfachste Modellstruktur (**Fig. 6**)

**[0054]** **Fig. 6** zeigt die einfachste Modellstruktur. Das komplette Modell besteht aus den Modulen "Substanz", "Verabreichung", "Organismus", "DGL-Generator", und "Integrator". Optional kann ein "Aktions-Modul" betrachtet werden. **Fig. 7** zeigt schematisch die Anbindung an eine oder mehrere Datenbanken, die z.B. die Substanzparameter oder die physiologischen und anatomischen Informationen des betrachteten Organismus beinhalten können.

- Multiple Administration (**Fig. 8**)

**[0055]** Die wiederholte Verabreichung eines Wirkstoffs an ein und denselben Organismus ist ein realistisches

Szenario für eine Vielzahl von pharmazeutischen Substanzen, die in regelmäßigen Abständen über einen längeren Zeitraum genommen werden müssen wie z.B. antiinfektive Wirkstoffe. Mit diesem Beispielmodell können Langzeiteffekte wie z.B. die Akkumulation des Wirkstoffs in einzelnen Organen simuliert werden.

- Enterohepatischer Kreislauf (**Fig. 9**)

**[0056]** Eine Reihe von chemischen Stoffen, die an Säugetiere verabreicht wurden, unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. In diesem Fall wird ein Teil der verabreichten Substanz unverändert in der Leber in die Gallenflüssigkeit abgesondert und darin in der Gallenblase (repräsentiert durch ORGAN N in **Fig. 9**) akkumuliert. Ausgelöst durch einen chemischen Reiz, der z.B. durch die Einnahme einer Mahlzeit getriggert werden kann, zieht sich die Gallenblase zusammen und gibt ihren Inhalt – Gallenflüssigkeit, die unter anderem auch den Wirkstoff enthält – in den Zwölffingerdarm ab. Über den Darm kann die Substanz denn absorbiert werden und somit erneut Teil der systemischen Zirkulation werden. Im in **Fig. 8** skizzierten Modell kann dieser Prozess einfach als eine erneute intestinale Verabreichung (APPLICATION 2, charakterisiert durch eine Lag-Zeit) eines Teils der ursprünglichen Substanz beschrieben werden.

- Drug-Drug Wechselwirkung (**Fig. 10**)

**[0057]** Wechselwirkungen von mehreren Substanzen (in diesem Beispiel: zwei Substanzen) untereinander sind von großer Bedeutung. Modellhaft kann dieser Fall wie folgt abgebildet werden: ORGANSIM 1 und 2 sind über identische physiologische Parameter definiert, denn sie repräsentieren ein und denselben Organismus. Zwei unterschiedliche Substanzen werden separat verabreicht, die Art, Zeitpunkt, und Dauer der Verabreichung kann für beide Substanzen unterschiedlich sein. Die eigentliche Wechselwirkung der beiden Substanzen wird in einem Aktionsmodul definiert, welches die Organe ORGAN N in den Organismen 1 und 2 verknüpft. Die Wechselwirkung kann beispielsweise eine kompetitive Inhibition oder jede andere denkbare biochemische Interaktion sein.

- Mutter-Foetus Modell (**Fig. 11**)

**[0058]** Das Mutter-Foetus Modell in **Fig. 11** ist ein Beispiel, bei dem zwei unterschiedliche aber gekoppelte Organismen simultan modelliert werden. ORGANISM 1 repräsentiert die Mutter und ORGANISM 2 den Fetus. Die Blutzirkulation des Feten ist an den Blutkreislauf der Mutter über die Plazenta (hier repräsentiert durch ORGAN N in ORGANISM 1) angeschlossen. In diesem Beispiel ist von großer Bedeutung, dass die physiologischen Parameter, insbesondere die Organvolumina und Blutflussraten des Feten, Funktionen der Zeit sein können, um das genaue Gestationsalter sowie das Wachstum des Feten im Mutterleib berücksichtigen zu können.

- Kombinierte Pflanzen/Insekt Modelle (**Fig. 11**)

**[0059]** Ähnlich wie das Mutter-Foetus-Modell stellt auch das Pflanze/Insekt Modell eine Kombination zweier gekoppelter Organismen dar, allerdings sind die Organismen hier physiologisch unterschiedlich. ORGANISM 1 beschreibt eine Pflanze, die eine applizierte Substanz, z.B. ein Insektizid, über die Blattkutikeln oder die Wurzeln aufnimmt. Nach Verteilung im gesamten Organismus steht diese Substanz dann auch in den übrigen Kompartimenten zur Verfügung. Durch Fraß an einem Blatt, welches ein spezielles Kompartiment in dem Pflanzen-Organismus darstellt, kann die Substanz von einem Insekt (ORGANISM 2) aufgenommen werden, verteilt sich dort und erzielt schließlich im Zielorgan, beispielsweise dem Nervensystem der Raupe, seine Insektizide Wirkung.

- Weitere Kombinationen der vorab beschriebenen Beispiele

**[0060]** Kombinationen der vorab beschriebenen Beispiele sind ebenfalls von großer Bedeutung. Die multiple Administration von zwei oder mehreren miteinander wechselwirkenden Substanzen in einem Mutter-Foetus-Modell z.B. kann zur frühzeitigen Abschätzung des toxikologischen Risikos des Feten herangezogen werden.

- Simulationsergebnisse für das Ganzkörper-Säugetiermodell

**[0061]** Im folgenden wird beispielhaft gezeigt, welche Schritte zur Durchführung einer Simulation erforderlich sind. Zunächst müssen die substanzabhängigen Eigenschaften bestimmt werden. Als Beispiel dient hier eine Substanz X mit den folgenden Eigenschaften:

Parameter	Wert	Einheit
Lipophilie (LogMA)	2.7	-/-
ungebundene Plasmafraktion	0.25	-/-
Leberclearance	1	ml/min/kg
Dosis	1	mg/kg

Tabelle 1: Substanzabhängige Parameter der Substanz X

**[0062]** Aus der Lipophilie ( $MA = 10^{\text{LogMA}}$ ) und der ungebundenen Plasmafraktion ( $f_u$ ) können dann mit Hilfe von veröffentlichten Gleichungen die Organ-Verteilungskoeffizienten berechnet werden [M. Härter, J. Keldernich, W. Schmitt: Estimation of physicochemical and ARME parameters, Ch. 26 in: Combinatorial Chemistry – A Practical Handbook, Part IV. Eds. K. C. Nicolau et al., Wiley VCH, Weinheim, 2002]. Für die Organ-Verteilungskoeffizienten ergeben sich in diesem Beispiel die folgenden Werte:

Organ/Plasma Verteilungskoeffizient	
Magen	8.34
Dünndarm	8.34
Dickdarm	8.34
Pankreas	10.57
Milz	2.74
Leber	9.35
Niere	7.19
Lunge	1.97
Gehirn	14.21
Herz	13.28
Muskel	2.33
Knochen	34.45
Haut	13.49
Fett	100.42
Hoden	4.42

Tabelle 2: Aus den Werten von Tabelle 1 resultierende Verteilungskoeffizienten [8].

**[0063]** Weiterhin müssen die physiologischen Parameter wie Organvolumina, -blutflussraten und Zusammensetzung hinsichtlich vaskulärem, interstitiellen und zellulärem Raum bekannt sein. Diese sind ebenfalls in der Literatur beschrieben. Für die Spezies Maus, Ratte, Hund und Mensch finden sich beispielsweise die in Tabellen 3 bis 5 aufgelisteten Werte:

Organvolumina [ml]	MAUS	RATTE	HUND	MENSCH
venöser Blutpool	0.128	6.8	0.8	250
arterieller Blutpool	0.073	2.9	0.8	140
Lunge	0.201	2.2	145	670
Magen	0.1	1.1	40	150
Dünndarm	0.2	11.1	140	640
Dickdarm	0.2	11.1	140	370
Pankreas	0.13	1.3	10	100
Milz	0.13	1.3	10	180
Leber	0.941	10	366	1710
Gallenblase	0.12	1.2	10	20
Niere	0.449	7	154	720
Gehirn	0.336	1.671	90.4	1486
Herz	0.5	1.2	90	330
Muskel	11.74	110.1	6502	30200
Knochen	2.775	28.2	2584	12060
Haut	5.16	43.4	647	3020
Fett	1.51	14.2	2670	10060
Hoden	0.001	2.5	5	35
<b>Summe der Organe</b>	<b>24.694</b>	<b>257.271</b>	<b>13605</b>	<b>62141</b>

Tabelle 3: Organvolumina für Maus, Ratte, Hund und Mensch (Literaturdaten)

Blutfluss [ml/min]	MAUS	RATTE	HUND	MENSCH
Magen	0.5	1.22	40	60
Dünndarm	0.5	7.02	400	600
Dickdarm	0.5	3.82	160	240
Pankreas	0.005	0.51	40	60
Milz	0.063	0.63	120	180
Leber	2.25	5.5	310	390

Blutfluss [ml/min]	MAUS	RATTE	HUND	MENSCH
Niere	0.67	14.6	243	1133
Gehirn	0.11	1.1	145	700
Herz	0.039	3.92	180	240
Muskel	0.33	7.2	118	550
Knochen	0.007	1.6	35	167
Haut	0.02	4.8	10	50
Fett	0.002	1.8	3	300
Hoden	0.0002	0.48	0.66	2.6
Lunge (=Summe)	4.996	53.72	1805	4670

Tabelle 4: Organblutflussraten für Maus, Ratte, Hund und Mensch (Literaturdaten)

Volumenanteil	f_vas	f_int	f_cell
Fettgewebe	0.010	0.135	0.855
Gehirn	0.037	0.004	0.959
Magen-Darm-Trakt	0.032	0.100	0.868
Herz	0.262	0.100	0.638
Niere	0.105	0.200	0.695
Leber	0.115	0.163	0.722
Lunge	0.626	0.188	0.186
Muskel	0.026	0.120	0.854
Knochen	0.041	0.100	0.859
Haut	0.019	0.302	0.679
Bauchspeicheldrüse	0.180	0.120	0.700
Milz	0.282	0.150	0.568
Hoden	0.140	0.069	0.791

Tabelle 5: Zusammensetzung der Organe von Säugetieren (Literaturdaten)

**[0064]** Im Folgenden sind Simulationsergebnisse gezeigt, die mit dem Ganzkörpermodell nach **Fig. 3** erzielt wurden. Hierbei wurde als einfachster Grenzfall angenommen, dass der Transport in die Organe blutflusslimitiert ist (d. h.  $PA^{org} \rightarrow \infty$ ).

**[0065]** **Fig. 12** zeigt die resultierenden Organkonzentrationen in der Ratte nach einer intravenösen Bolus Administration von 1 mg/kg der Substanz X.

**[0066]** **Fig. 13** zeigt die Konzentration-Zeit-Kurve im Plasma simuliert in den vier verschiedenen Spezies nach einer intravenösen Bolus Administration von 1 mg/kg der Substanz X.

**[0067]** **Fig. 14** zeigt die Konzentrations-Zeit Kurven in den diversen Organen eines Menschen nach multipler

intravenöser Bolus Administration von 1 mg/kg der Substanz X über drei Tage (Dosierungsschema: 6 h – 6 h – 12 h, berechnet nach dem Modell in **Fig. 8**)

**[0068]** **Fig. 15** zeigt Konzentration-Zeit-Kurve im Plasma nach peroraler Administration von 1 mg/kg der Substanz X im Menschen ohne enterohepatischem Kreislauf und mit enterohepatischem Kreislauf berechnet nach dem Modell in **Fig. 9** (der Anteil der biliären Clearance an der totalen ist mit 25 % angenommen).

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung der Wechselwirkung einer oder mehrerer chemischer wirksamen Substanzen mit Organismen mit den Schritten:

G) Auswahl mindestens einer Substanz und Analyse ihrer physiologischen und/oder biochemischen Eigenschaften, insbesondere aus der Reihe Lipophilie, Löslichkeit, Proteinbindung, Molekülgröße (ausgedrückt als Molekulargewicht oder -volumen), pKa-Wert im Falle von Säuren oder Basen, metabolische Degradierungsrate und kinetische Konstanten von aktiven Transportern,

H) Auswahl anatomischer und physiologischer Kompartimente des jeweiligen Organismus ausgewählt wenigstens aus: a) im Falle von Säugetieren: Lunge periphere Organe, Blutwege, bevorzugt arterielle und/oder venöse Blutwege, oder Blutflüssigkeit; b) im Falle von Pflanzen Xylem- und Phloemstrom und Wurzel und/oder Blatt und/oder Stängel

I) Beschreibung der Kompartimente in einem Rechenprogramm im Hinblick auf die Transportprozesse der Substanz von und zu den Kompartimenten, Abbauprozesse und Wirkprozesse durch Massentransportgleichungen und kinetische Reaktionsgleichungen zur Beschreibung des jeweiligen Prozesses

J) Beschreibung der Transportprozesse und gegebenenfalls der Abbauprozesse der wirksamen Substanz im Organismus, insbesondere bei intravenöser, peroraler oder subkutaner Verabreichung, in dem Rechenprogramm durch Massentransportgleichungen und kinetische Reaktionsgleichungen,

K) Verknüpfung der nach Schritt C) und D) ausgewählten Gleichungssysteme und insbesondere numerische Berechnung des entstehenden Systems gekoppelter Differentialgleichungen,

L) Bestimmung des Konzentrations-/Zeitverlaufs der Wirksubstanz in ausgewählten Kompartimenten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Organismus bzw. die Organismen Säugetiere, aus der Reihe Mensch, Affe, Hund, Schwein, Ratte oder Maus, oder Insekten, insbesondere Raupen, oder Pflanzen darstellen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff intravenös, oral, topikal, subkutan, intraperitoneal, inhalativ über die Nase oder Lunge, oder intra-cerebrovaskulär (im Fall von Säugetieren), bzw. intra-haemolymphatisch, topikal, oder oral durch Fraß oder Schlundsonde (im Fall von Insekten) appliziert wird, oder die Applikation als Spritzbrühe mit Aufnahme über Blätter oder Wurzeln (im Fall von Pflanzen) erfolgt.

4. Ein Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologischen Parameter, die die Organismen beschreiben, zeitabhängige Parameter sind.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Parameter teilweise einer Datenbank entnommen werden, die an das Rechner-System angebunden ist.

6. Ein Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologischen und anatomischen Parameter mittels Zufallszahlen im Rahmen einer vorgegebenen statistischen Streuung variiert werden (Populationskinetik).

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass für das Rechenprogramm eine hierarchische Modell-Architektur bestehend aus Modulen, die unterschiedliche Funktionalitäten aufweisen, und

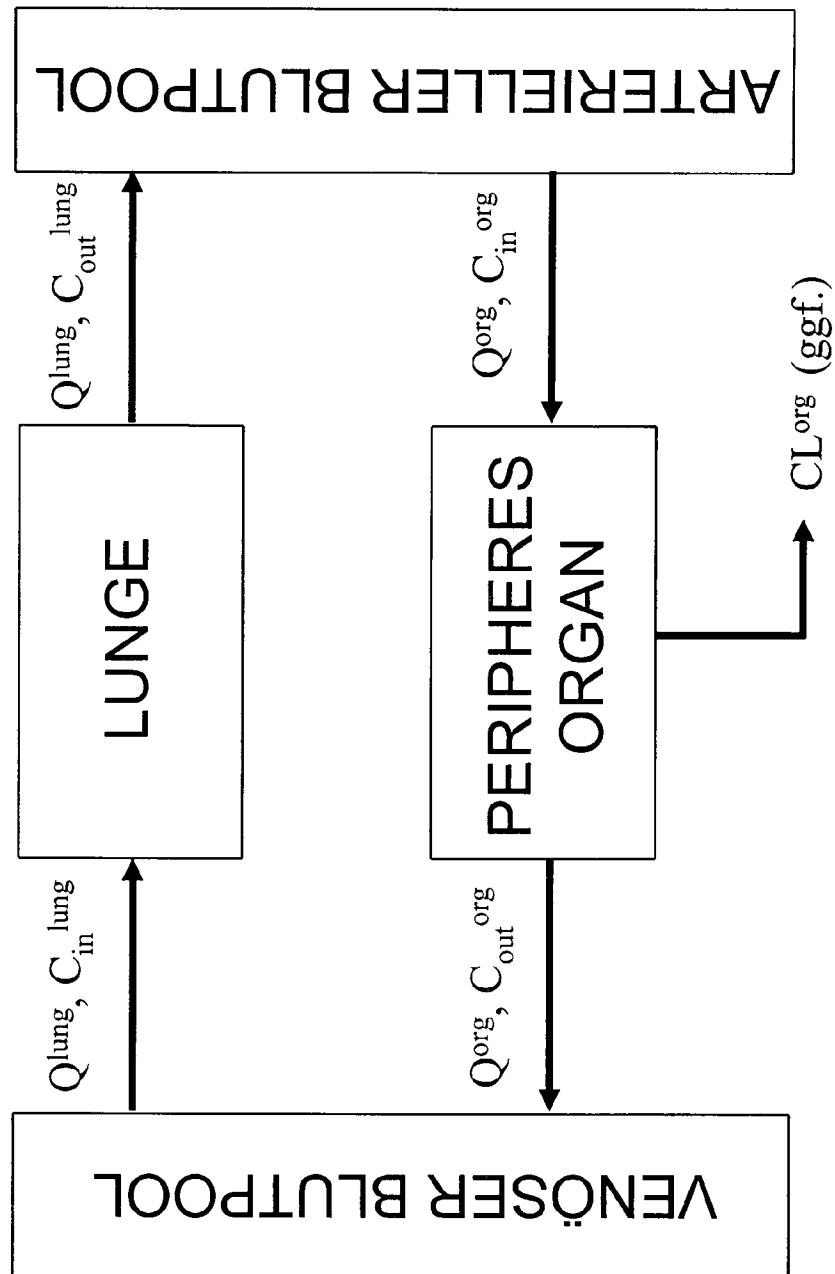
mindestens zwei Module, die entweder chemische oder biologische Eigenschaften der Substanz beinhalten, oder physiologische oder anatomische Informationen über den Organismus beinhalten, oder Informationen über die Darreichungsform oder die Wirkart beinhalten, verwendet werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Modelle von Organismen zu einem Gesamtmodell, insbesondere zur Simulation von Drug-Drug-Wechselwirkungen, Mutter-Foetus-Modell, kombiniertes Insekt-Pflanzen-Modell, zusammengefasst werden.

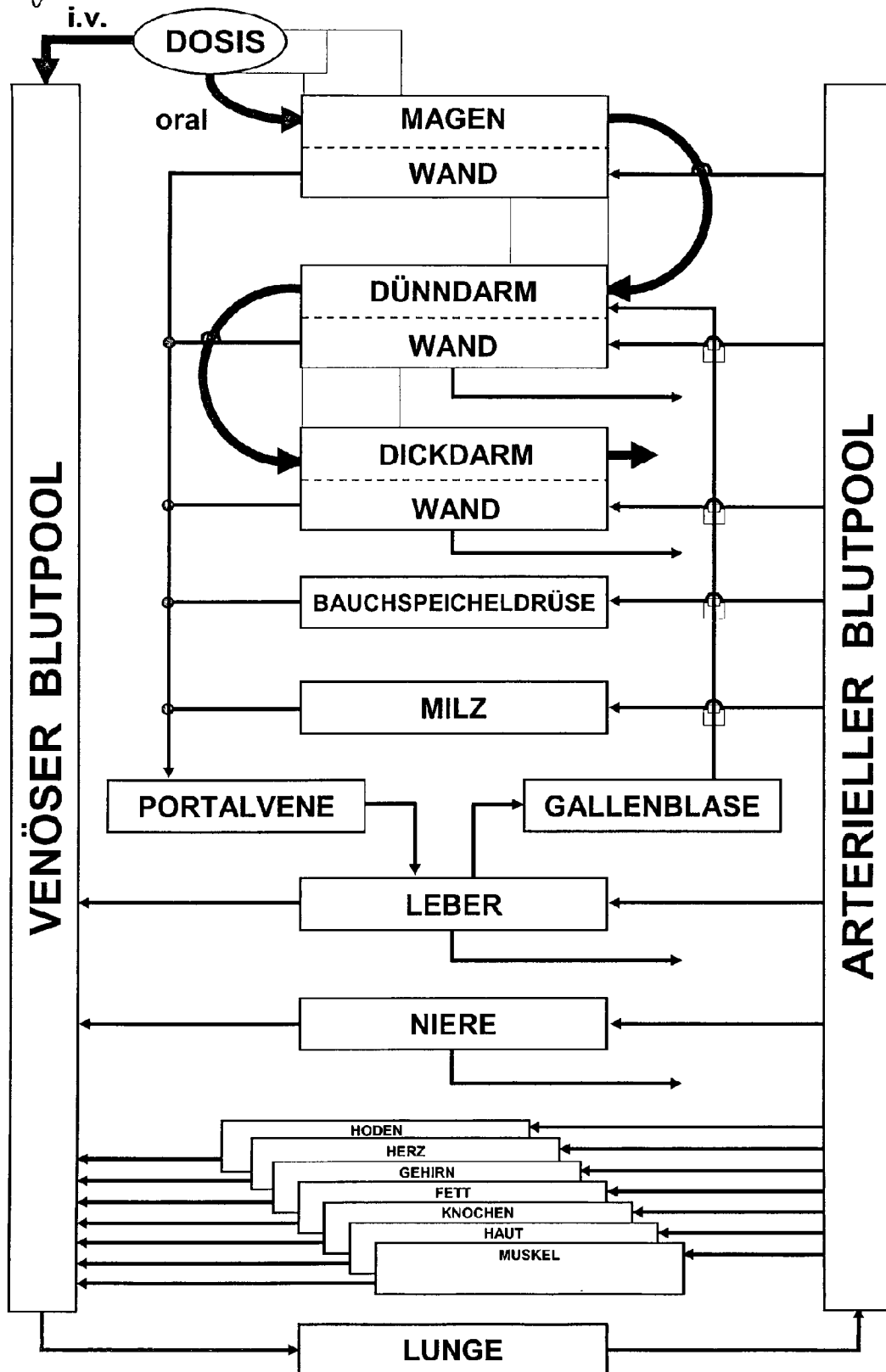
Es folgen 15 Blatt Zeichnungen



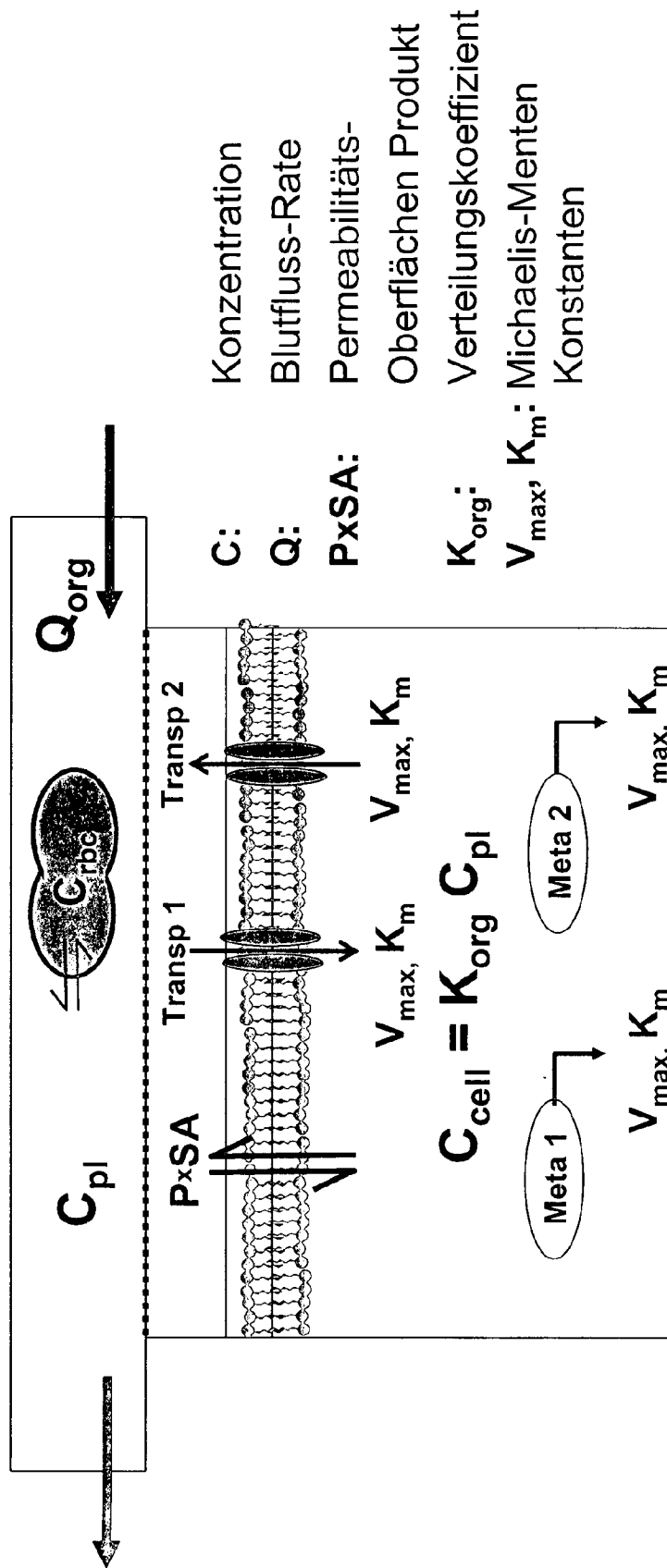
Figur 1



Figur 2

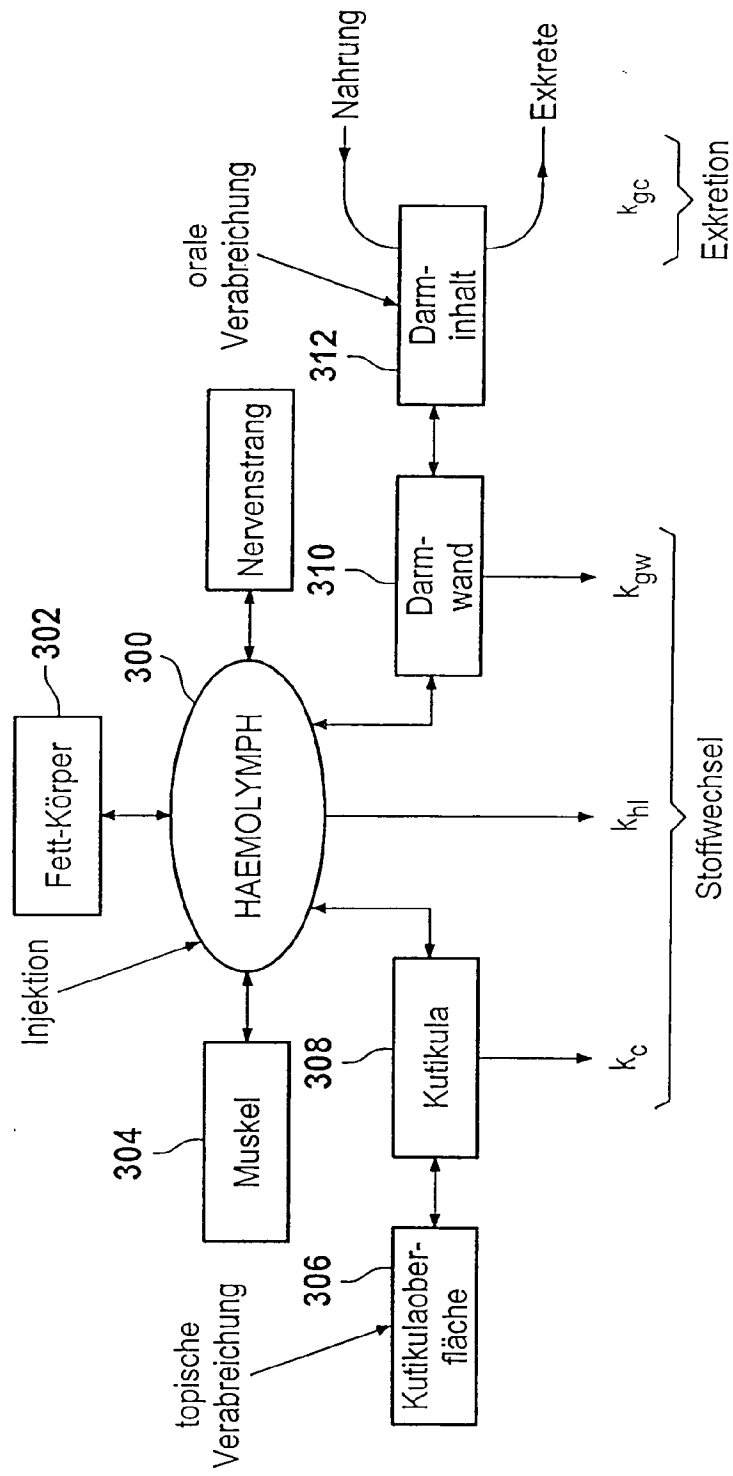


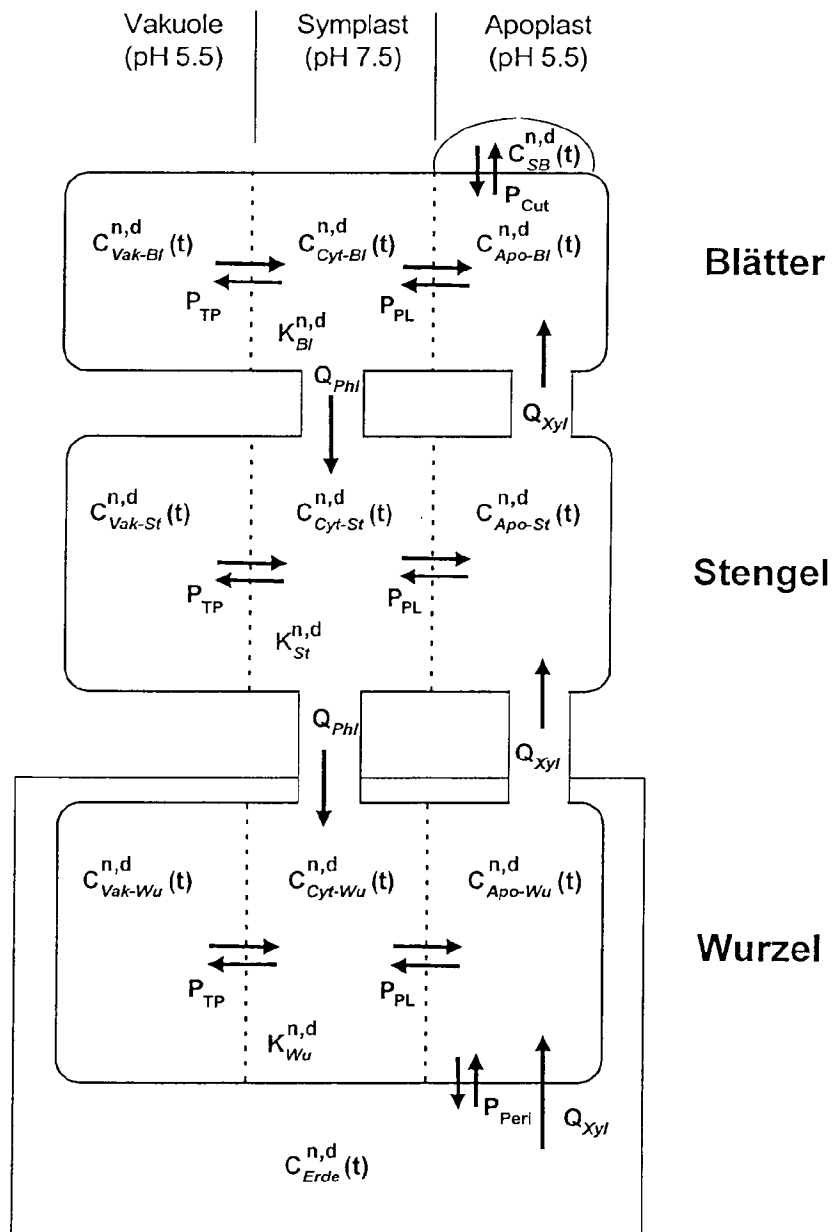
Figur 3



**Transp 1 / 2:** Aktiver Einwärts- / Auswärts-Transporter  
**Meta 1 / 2:** Metabolisch aktives Enzym 1 / 2

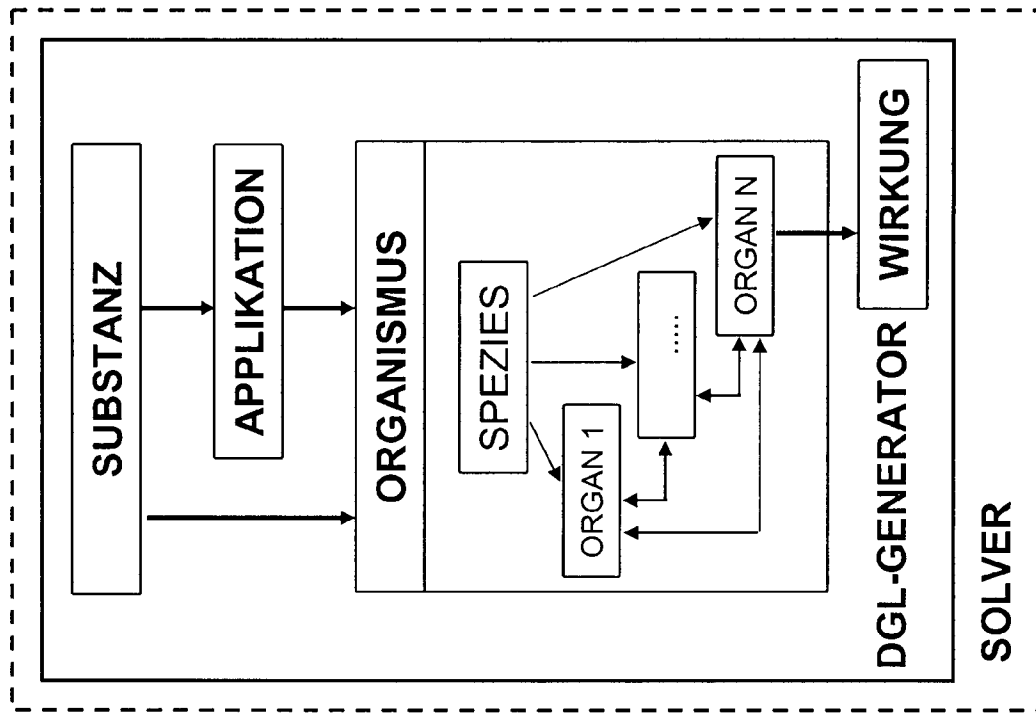
Fig. 4



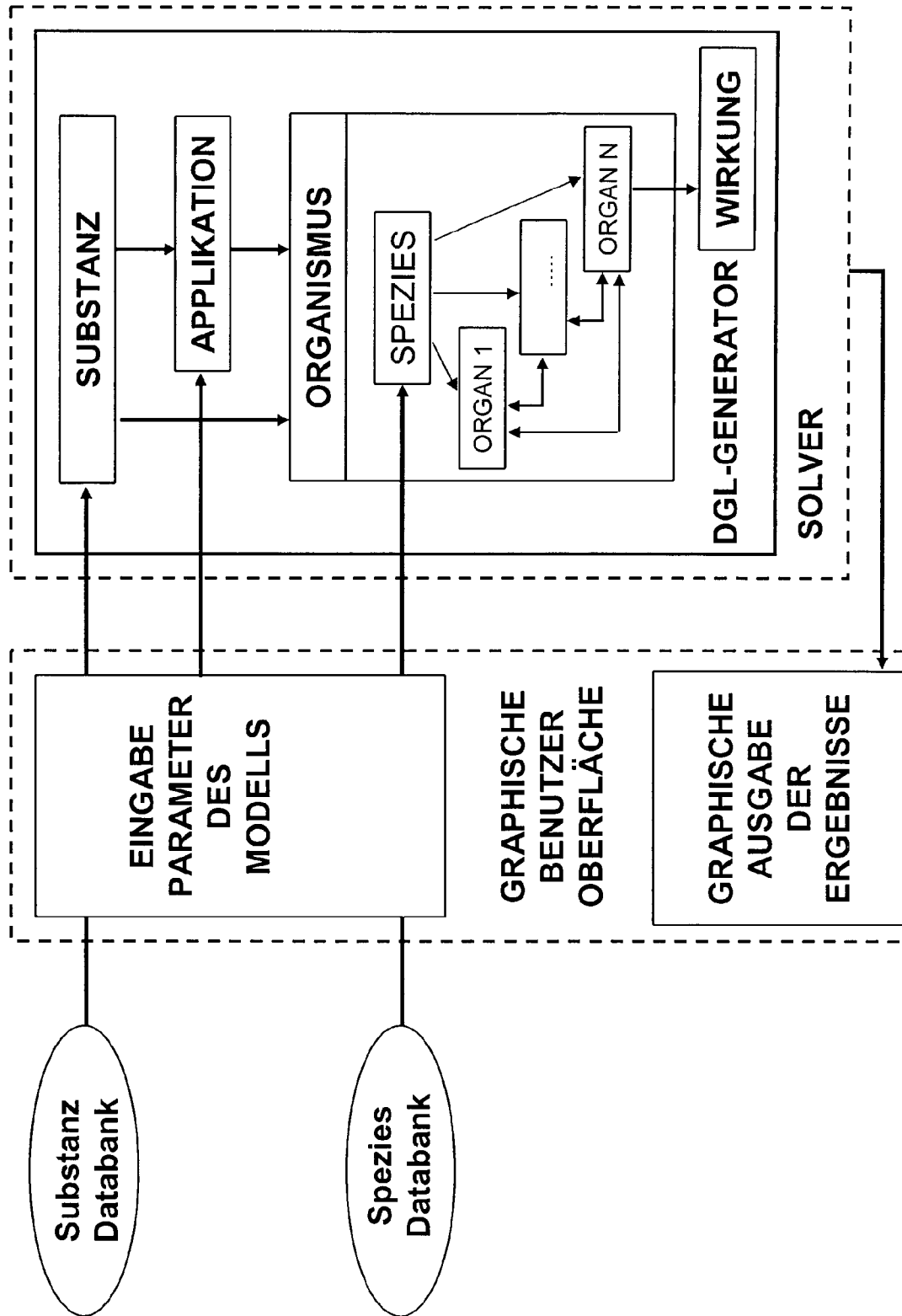


Figur 5

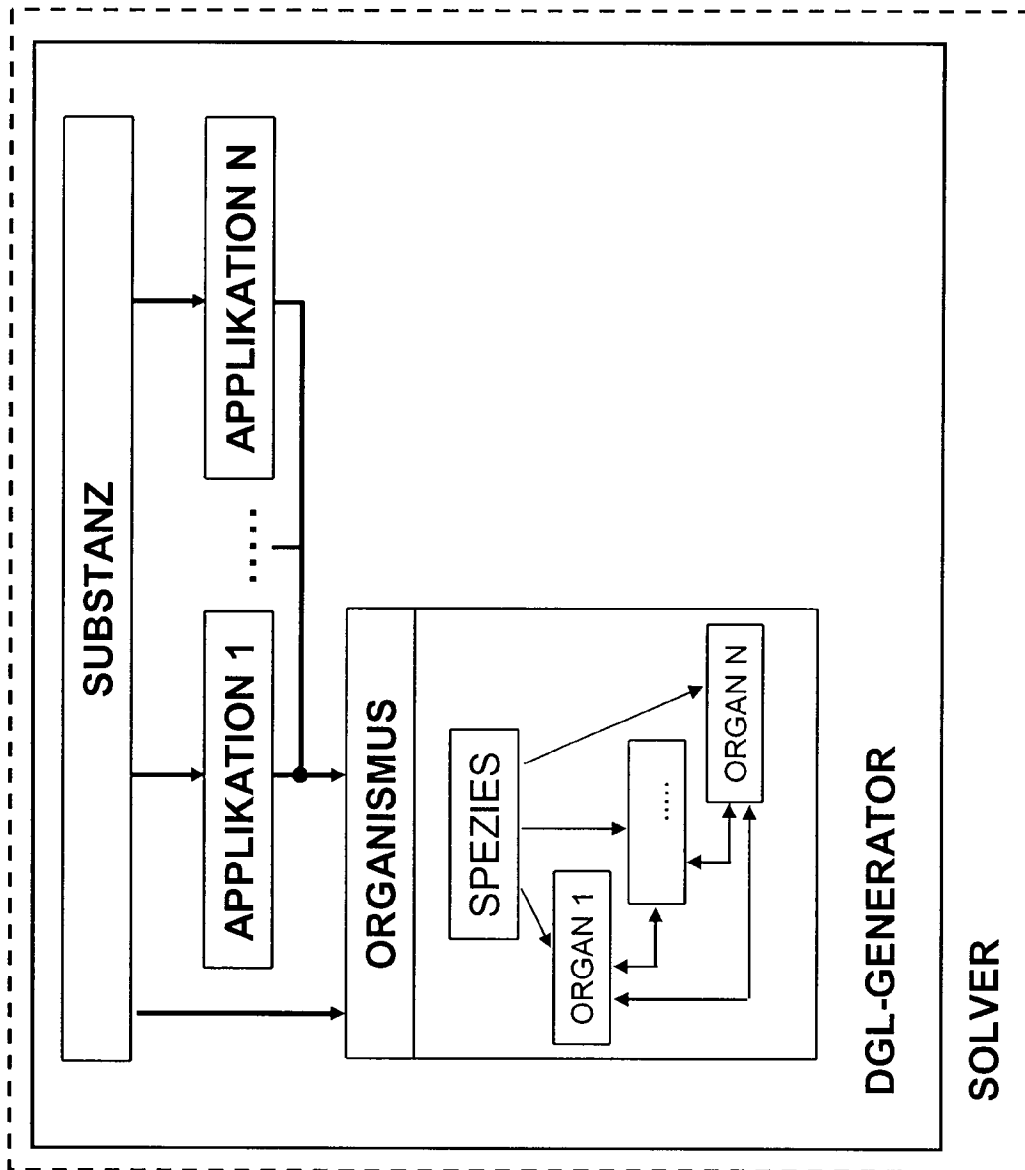
Figur 6



Figur 7

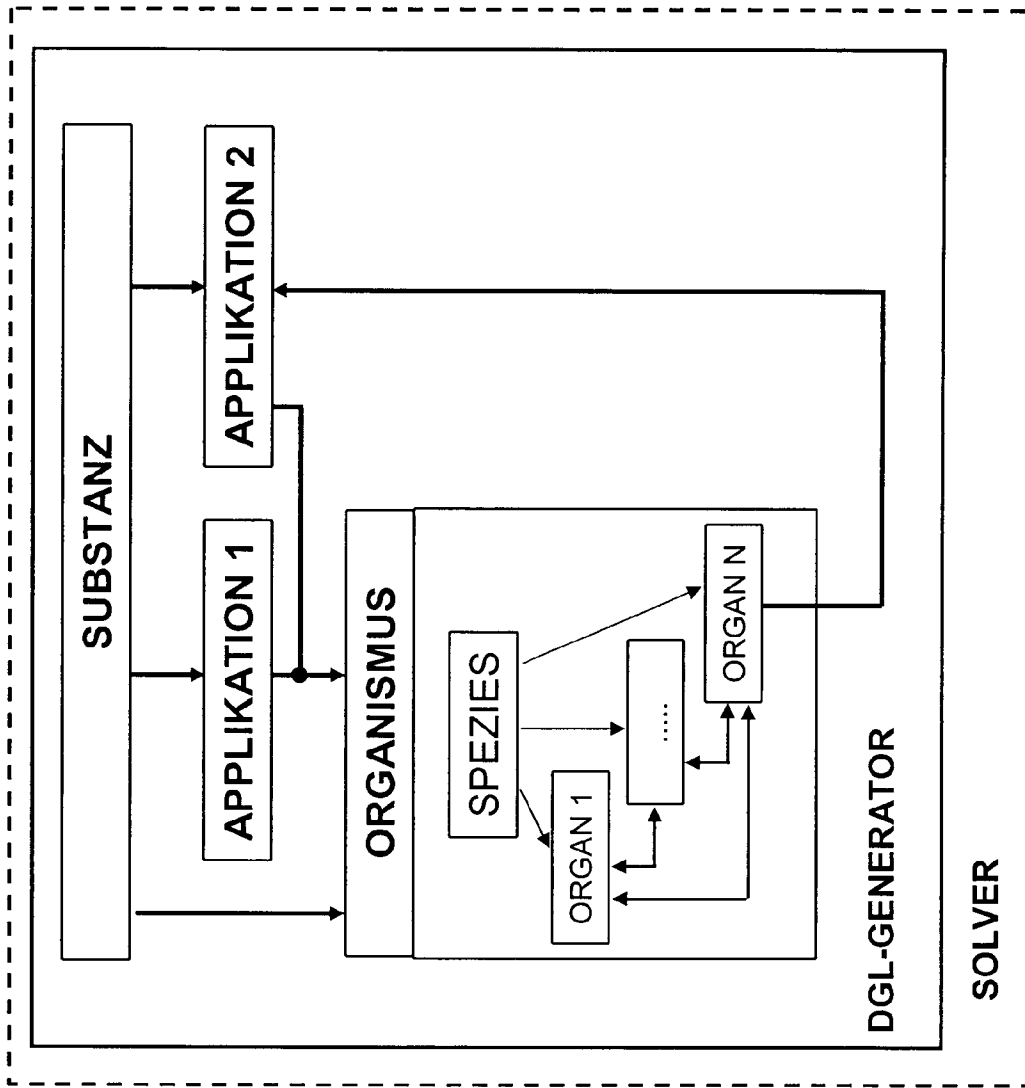


Figur 8

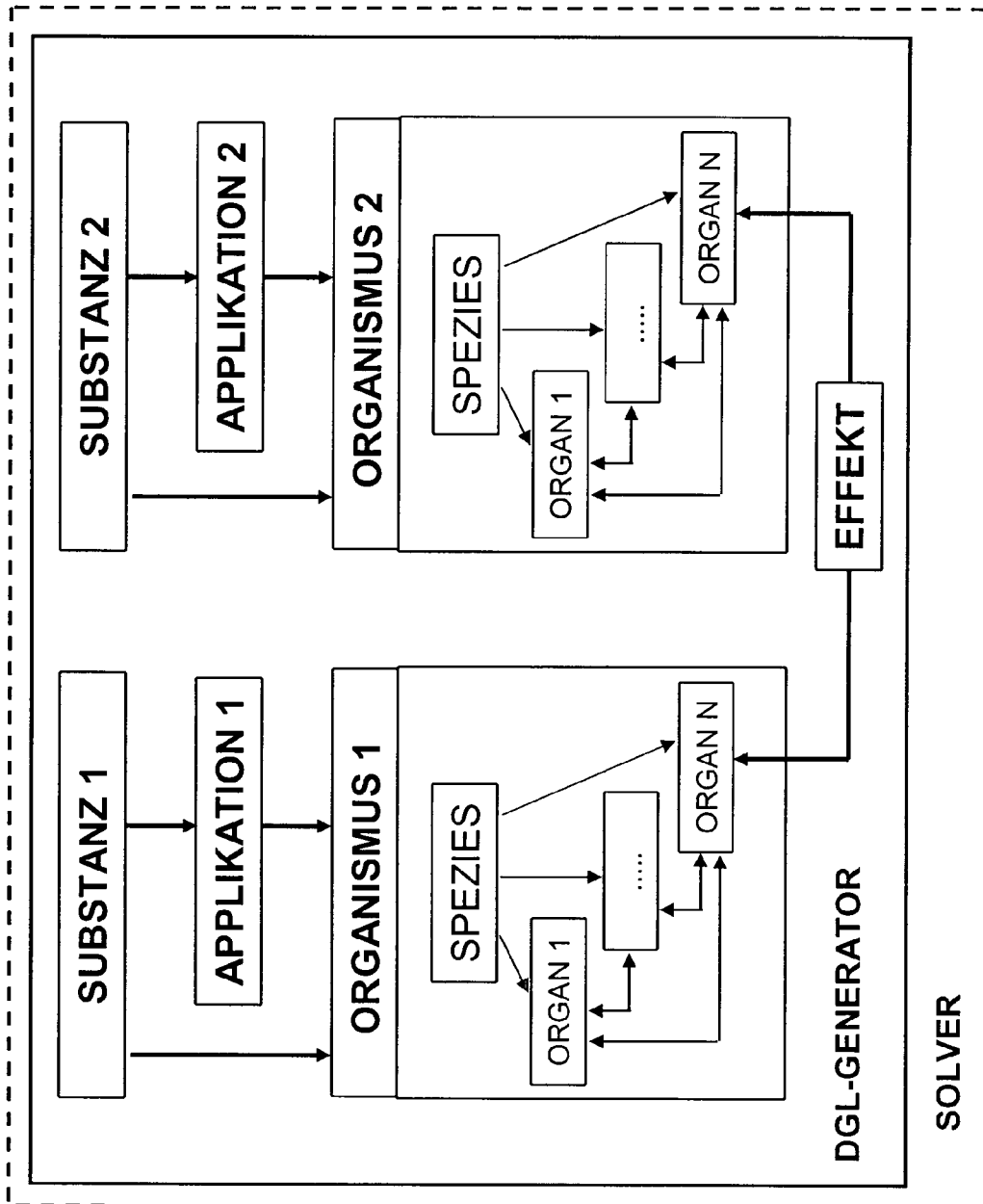




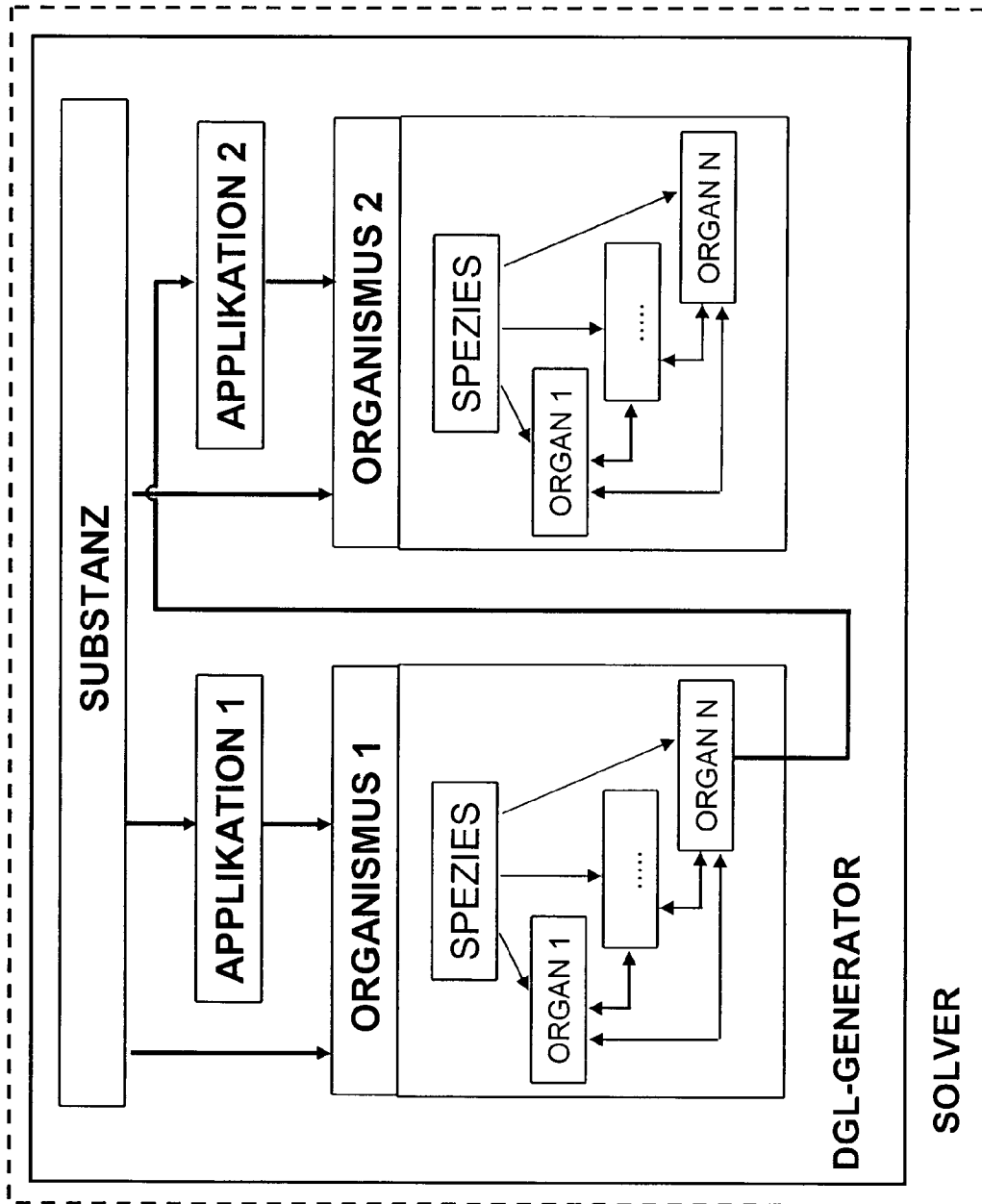
Figur 9



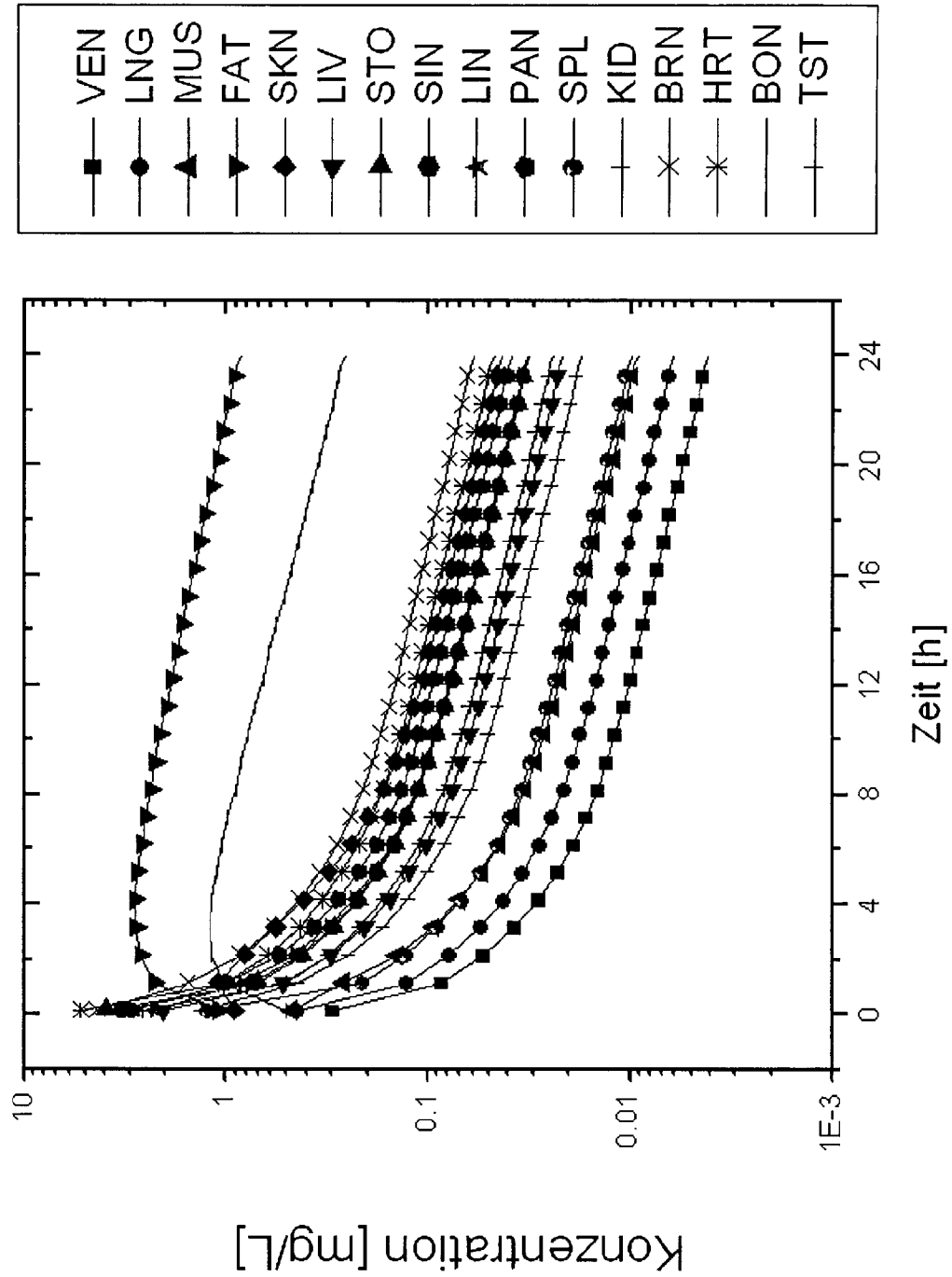
Figur 10



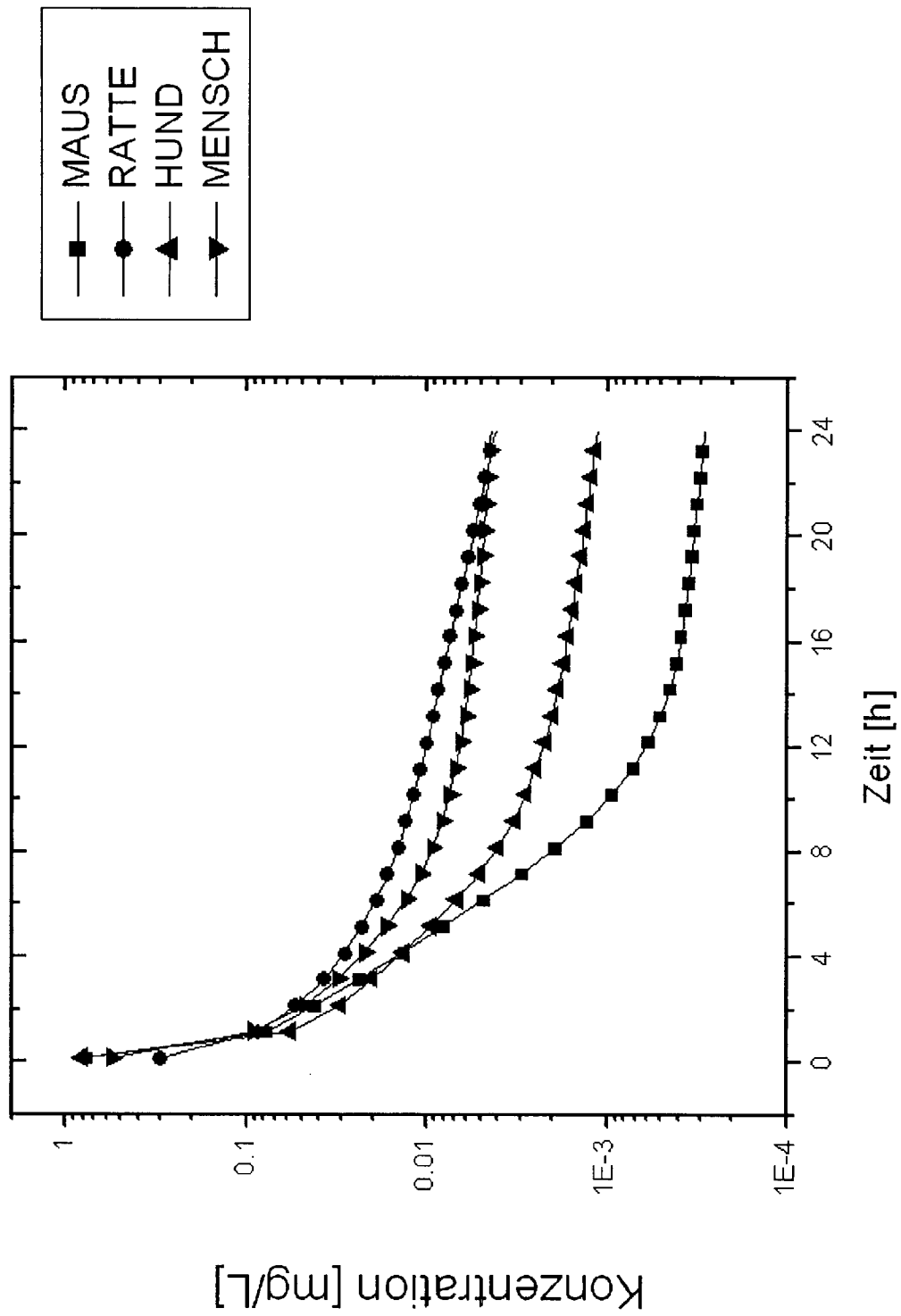
Figur 11



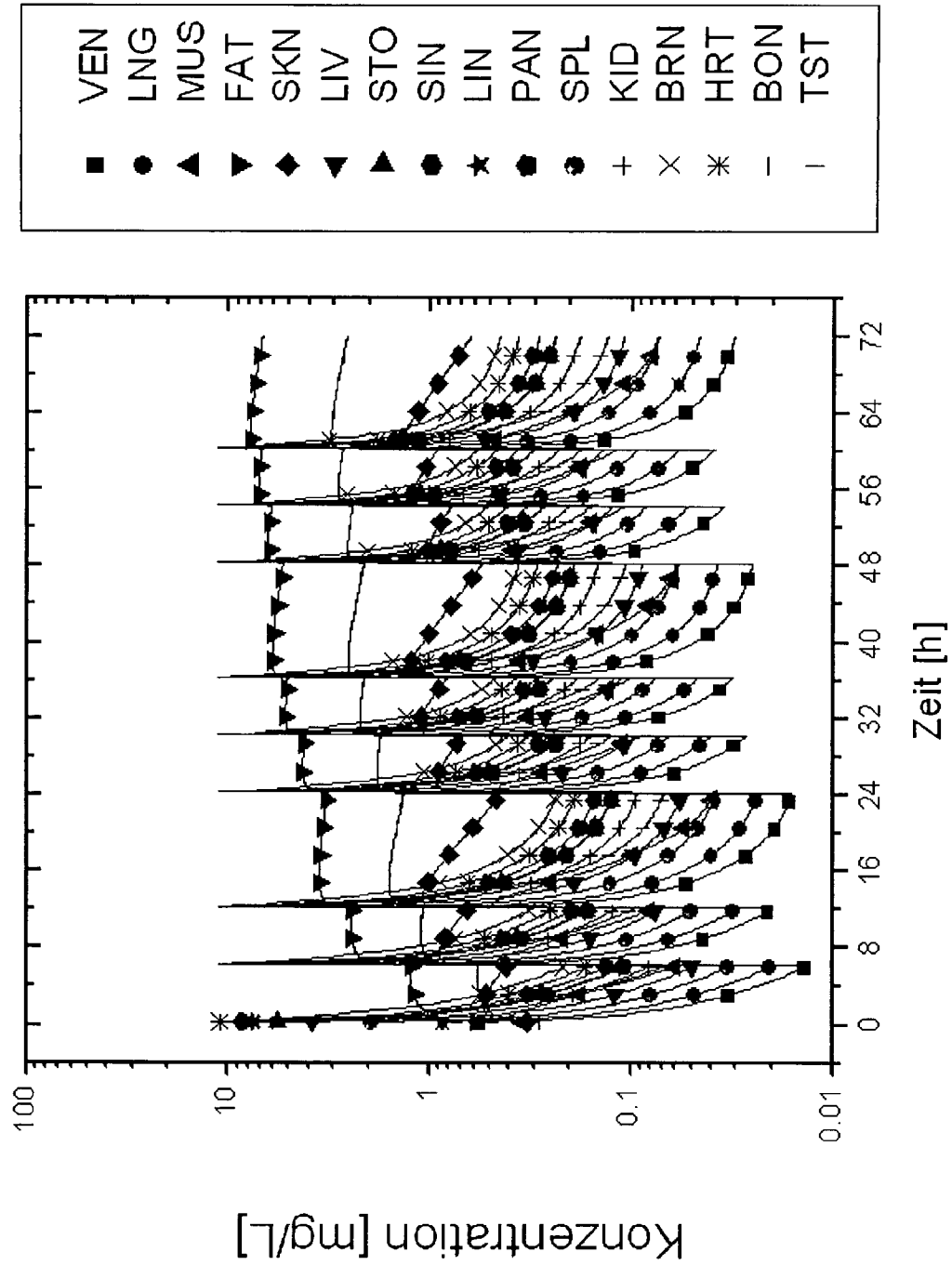
Figur 12



Figur 13



Figur 14



Figur 15

